

平成 30 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		新生児および小児消化器疾患の病態形成に関わる免疫細胞の網羅的解析
新規・継続の別		継続
研究代表者	所属	名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科
	職名・氏名	医員 ・ 大島 一夫
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科
	職名・氏名	准教授 ・ 田中 裕次郎
	所属	名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科
	職名・氏名	教授 ・ 内田 広夫
	所属	名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科
	職名・氏名	講師 ・ 檜 顕成
	所属	北海道大学遺伝子病制御研究所 感染病態分野
	職名・氏名	准教授 ・ 澤 新一郎
	所属	自然科学研究機構 新分野創成センター ブレインサイエンス研究分野
	職名・氏名	特任准教授 ・ 郷 康広
受け入れ教員	職名・氏名	准教授 ・ 澤 新一郎
概要 (100～150 字程度)		ヒトの新生児および小児消化器疾患の病態形成と 3 型自然リンパ球 (ILC3)等の腸管リンパ球が関与に着目し、ヒト小児腸管における免疫細胞の分布や機能を評価している。2019 年には遺伝子病制御研究所に 2 回訪問し、機能評価としてサイトカインの PCR での評価、およびフローサイトメトリーでの評価を行い、研究の方向性を検討した。
研究目的 (300 字程度)		ヒトの新生児および小児消化器疾患の病態形成に 3 型自然リンパ球 (ILC3)等の腸管リンパ球が関与しているという仮説を立て、ヒト小児患者の腸管中に ROR γ t 陽性リンパ球亜集団の同定を試み、炎症性腸疾患や壊死性腸炎など、炎症を伴う腸疾患における ROR γ t 陽性リンパ球亜集団の数的、機能的変化の解析を進める。また比較として炎症を伴わないが治療上腸管切除が必要であった小児患者の切除腸管についても同様に ROR γ t 陽性リンパ球の解析を行い、ヒトにおける自然リンパ球の働きを解明する。本研究により、特定の ROR γ t 陽性細胞を標的とした、副作用の少ない新規の炎症性腸疾患治療薬開発への道が開けることを期待している。
研究内容・成果 (1000 字程度)		名古屋大学附属病院で小児外科手術において切除されたヒト腸管 28 検体に対して、フローサイトメトリーを行い、腸管リンパ球の分布を調査した。そのうち壊死性腸炎を含む 8 例については、一細胞ごとにラベリングを行った上で網羅的解析を行い、4 例についてデ

	ータを得ることができた。なお、昨年度も遺伝子病制御研究所との共同研究のもと、ヒト腸管 35 症例に対するフローサイトメトリーと、壊死性腸炎を含む 3 例についての単細胞網羅的解析を行っている。壊死性腸炎に関して、本研究で自然リンパ球との関連を疑っている。全国で手術件数が年間 100 件に満たない希少疾患であり、これに対して網羅的解析まで行えていることは非常に貴重である。 2019 年 5 月 13 日～15 日は、共同研究として遺伝子病制御研究所を訪問し、上記ヒト腸管検体から cDNA を抽出して、炎症性サイトカインに着目した PCR を行った。この結果、胎児期のヒト腸管の免疫細胞に機能不全があり、一部の炎症性サイトカインの発現が低い可能性が示唆された。 2019 年 7 月 23 日～24 日にかけて遺伝子病制御研究所を訪問した際には、名古屋大学で切除したヒト腸管細胞に関して、フローサイトメトリーでのサイトカイン解析を行った。手技的指導を受け、その後名古屋大学でも同様のサイトカイン解析を継続した。 これらの結果を検討し、胎児期ヒト腸管では、免疫細胞自体は認めても、サイトカイン発現などの機能に不足があつて、その結果として新生児期に特徴的な疾患が発生している可能性が考えられる。 今後は、単細胞網羅的解析で得られたデータに対して、免疫学的な最新知見を盛り込んで統計学的解析を行い、実際に胎児期ヒト腸管ではサイトカイン発現に機能不全があるのか、その他新生児消化器疾患に特有の異常所見がみられるのかを検討していく予定である。 これによって得られた知見については、途中報告として、2019 年 5 月に福岡県で行われる第 56 回日本小児外科学会学術集会で口頭発表する予定としている。最終的な結果は論文発表を行い、また、モデルマウス等で再確認や新治療への利用など展開していく方針である。
成果	【学会報告】 なし
	【論文発表】 なし
	【新聞報道】 なし